

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

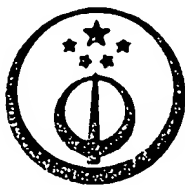
IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

RECEIVED
JUL 11 2002
TECH CENTER 1600/2900

[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1111987A



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95111588.X

[51]Int.CI⁶

[43]公开日 1995 年 11 月 22 日

A61K 31/44

[22]申请日 95.4.10

[71]申请人 浙江省医学科学院

地址 310013 浙江省杭州市天目山路60号

[72]发明人 陈国神 王 俏 叶金翠

[74]专利代理机构 中国科学院上海专利事务所

代理人 孙粹芳

A61K 9/70

说明书页数: 8

附图页数:

[54]发明名称 石杉碱透皮吸收贴片

[57]摘要

一种石杉碱透皮吸收贴片, 是以石杉碱为药物, 并采用月桂氮杂酮或含有月桂氮杂酮的混合促透剂制成的新型贴片制剂。可用于治疗老年痴呆症, 贴片渗透效果好, 每 24 小时有 200—400 微克石杉碱由 10cm² 面积的贴片释出透入皮肤, 并稳定地维持 3—4 天, 使用方便, 安全, 有效。

<04>

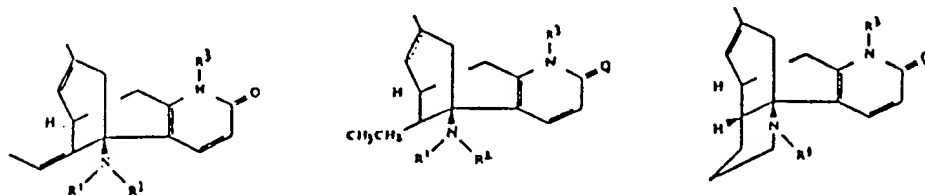
权 利 要 求 书

1、一种石杉碱透皮吸收贴片，其特征在于其结构包含

(A) 背衬层 背衬材料为不透性膜，可用高密度聚乙烯，低密度聚乙烯，聚丙烯，聚氯乙烯，乙烯-醋酸乙烯共聚物，聚酯，吡咯烷酮，聚乙烯醇，聚氨基甲酸酯，金属铝箔或前述高聚物与金属铝箔的复合膜；

(B) 粘性聚合物层 该层包含

a. 药物 石杉碱及其类似物，它们具有下列结构式：



式中 R_1 ， R_2 ， R_3 可各别是H或低级烷基 $C_1 - C_7$ ，

药物也包括它们与酸制成的医学上能接受的盐，成盐的酸可以是有机酸或无机酸，药物含量占粘性聚合物层总重量的0.1-8% (W/W)，

b. 皮肤促透剂 采用月桂氮草酮促透剂或是含月桂氮草酮的混合促透剂，混合促透剂由三个组分组成：(1)月桂氮草酮，(2)饱和或不饱和脂肪酸及其酯和(3)醇类、亚砷、酰胺、内酰胺、非离子型表面活性剂，这三个组分重量比例为1：1-4：6-16，皮肤促透剂含量占粘性聚合物层总重量的15-75% (W/W)；

c. 粘性聚合物 是聚丙烯酸酯压敏胶，聚异戊二烯，聚异丁烯或硅橡胶，其含量占粘性聚合物层总重量的20-80 (W/W)；

(C) 粘着层 采用聚丙烯酸酯压敏胶，聚异戊二烯或硅橡胶为材

料。

2、如权利要求1所述的贴片，其特征在于贴片结构中仅含背衬层及粘性聚合物层。

3、如权利要求1、2所述的贴片，其特征在于所述粘性聚合物层可以是单层或2-5层结构，每层中药物浓度和促透剂比例可以不同。

4、如权利要求1、2所述的贴片，其特征在于所述背衬层材料是聚乙烯-铝-聚乙烯复合膜，低密度聚乙烯及聚氨基甲酸酯。

5、如权利要求1、2所述的贴片，其特征在于所述药物是石杉碱甲、石杉碱乙，其含量占所述粘性聚合物层总重量的1-5% (W/W)。

6、如权利要求1、2所述的贴片，其特征在于所述含月桂氮草酮的混合促透剂是月桂氮草酮，月桂酸和丙二醇的混合促透剂，它占粘性聚合物层总重量的35-55% (W/W)。

7、如权利要求1、2所述的贴片，其特征在于所述粘性聚合物是聚丙烯酸酯压敏胶或聚异丁烯，其含量占所述粘性聚合物层总重量的40-60% (W/W)。

8、如权利要求1、2所述的贴片，其特征在于所述粘着层材料是聚丙烯酸酯压敏胶。

9、如权利要求1、2所述的贴片，其特征是每平方厘米贴片中含有石杉碱0.05-0.5毫克。

10、如权利要求1、2所述的贴片，其特征在于它是用石杉碱及其类似物及它们与酸制成的医学上能接受的盐制备治疗老年性痴呆症及老年记忆障碍症的贴片制剂。

说 明 书

石杉碱透皮吸收贴片

本发明石杉碱透皮吸收贴片涉及药用透皮吸收贴片。

当今世界人口已进入老龄化的阶段，随着人口老龄化的到来，老年性痴呆症的发病率迅速上升。现已知，脑内胆碱能系统参与学习、记忆过程，近10余年来对老年性痴呆症的病因研究表明，其发病与脑内胆碱能神经原死亡，导致胆碱能系统功能衰竭，出现记忆功能障碍有着密切关联。在众多的提高、补偿脑内胆碱能功能的治疗研究中，以应用胆碱酯酶抑制 (CHEI) 的治疗研究，获得较好的对症治疗效果。关于胆碱酯酶抑制剂的研究报道，较为详细的有毒扁豆碱、他克林 (tacrine) 和石杉碱甲等。前者伴有严重的毒付反应，他克林也有较严重的肝脏毒性，因此使用受到限制。而石杉碱甲毒付反应小，疗效也较显著。例如美国专利US 5104880 (1991年) 介绍了石杉碱甲可作为胆碱酯酶抑制剂。美国专利US 5177082 (1993年) 报道了石杉碱及其类似物三个化合物均有显著的抗胆碱酯酶活性，可用来治疗老年性痴呆症。又在“石杉碱甲治疗老年期记忆障碍的药物评价”一文中 (张锐武等，中国药理学报，12(3)，250-252，1991) 报道了160例临床验证，结果证实口服石杉碱甲片对痴呆症及单纯记忆障碍均有显著疗效。但因老年痴呆症，增强记忆的治疗周期较长，故使用片剂口服十分不便，且久服对肝功能也会有一定的影响。所以如果以石杉碱为主药制成贴片制剂，则可克服上述缺点，是一个新课题的研究。

本发明目的是提供一种石杉碱透皮吸收贴片，它是以石杉碱及其类似物和它们与酸制成的医学上能接受的盐为药物，促透剂是用月桂氮草酮或含有月桂氮草酮的混合促透剂，该贴片疗效好，疗效长，使

用安全方便。

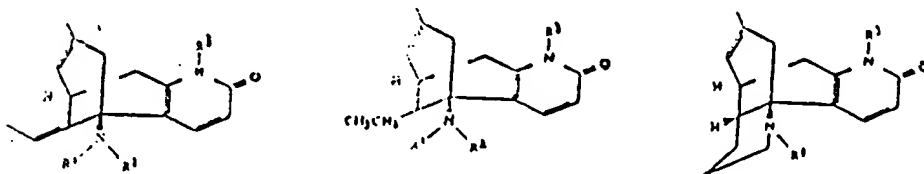
本发明石杉碱透皮吸收贴片是由背衬层，粘性聚合物层及粘着层依次坐在一起组成的薄片状透皮吸收制剂，其结构包括：

(A) 背衬层 要求柔韧，贴在皮肤上柔软舒适，起覆盖和保护药物贮库的作用，背衬材料为不透性膜，可用高密度聚乙烯，低密度聚乙烯，聚丙烯，聚氯乙烯，乙烯-醋酸乙烯共聚物，聚酯，吡咯烷酮，聚乙烯醇，聚氨基甲酸酯，金属铝箔等或前述高聚物与金属铝箔的复合膜，最佳材料是由低密度聚乙烯经真空镀铝制成的聚乙烯-铝-聚乙烯复合膜，低密度聚乙烯及聚氨基甲酸酯。

(B) 粘性聚合物层 包含粘性聚合物，药物和皮肤促透剂。它具有药物贮库与粘附二个功能。本发明粘性聚合物层是以粘性聚合物为控释骨架材料，药物溶解于促透剂以液体微库形式或直接以微粉形式均匀分散于骨架之中。通过改变聚合物中药物含量，液体微库密度，促透剂的含量及比例，可调节贴片的药物释放速率。粘性聚合物层可以是单层或2-5层结构，每层中药物浓度和促透剂比例可以不同，这样可以更好地调节药物释放速率。

在粘性聚合物层中包含

a. 药物 是石杉碱及其类似物，它们具有下列结构式：



式中 R_1 , R_2 , R_3 可各别是H或低级烷基 C_1-C_7 。

药物也包括它们与酸制成的医学上能接受的盐。成盐的酸可以是有机酸如柠檬酸, 草酸, 马来酸, 醋酸, 酒石酸等或无机酸如盐酸, 氢溴酸, 磷酸等。

药物最佳是石杉碱甲或石杉碱乙。

药物含量占粘性聚合物层总重量的0.1-8% (W/W), 最佳含量为1-5%。

b. 皮肤促透剂 其作用是提高石杉碱的皮肤渗透性, 使以一定的速率透过皮肤进入体内。本发明采用的是月桂氮草酮促透剂或是含月桂氮草酮的混合促透剂。混合促透剂是由三个组分组成: (1) 月桂氮草酮, (2) 饱和或不饱和脂肪酸及其酯(如油酸乙酯、异丙基肉豆蔻酸酯、异丙基棕榈酸酯、乳酸乙酯、癸酸、月桂酸、油酸、肉豆蔻酸、三甘油单硬脂酸酯、六甘油单硬脂酸酯、十甘油八油酸酯、十甘油十油酸酯、二乙二醇二硬脂酸酯、二乙二醇二月桂酸酯、二乙二醇单肉桂酸酯、二乙二醇单月桂酸酯、二乙二醇单硬脂酸酯、硬脂酰肌氨酸)和(3)醇类(如十六醇、丙二醇、异丙醇、月桂醇、油醇等);

亚砷(如十二烷基甲基亚砷、二甲基亚砷等); 酰胺(如环乙月桂酰胺、N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺等); 内酰胺(如十二烷基氮草酮、牻牛儿基氮草酮等); 非离子型表面活性剂(如辛酸单甘油酯、吐温-80, 司盘20等)。最佳皮肤促透剂是月桂氮草酮, 月桂酸和丙二醇组成的混合促透剂。混合促透剂含量占粘性聚合物层总重量的15-75% (W/W), 最佳量为35-55%。上述三个组分重量比例为1:1-4:5-15。

c. 粘性聚合物 要求对药物石杉碱化学惰性。可采用聚丙烯酸酯压敏胶, 聚异戊二烯, 聚异丁烯, 或硅橡胶等, 最佳是聚丙烯酸酯压

敏胶或聚异丁烯。其含量占粘性聚合物层总重量的20-80(W/W),最佳含量为40-80%。

(C) 粘着层 其作用是使贴片更好地粘附在皮肤上,它紧贴于粘性聚合物层表面。对粘着层要求是对人体皮肤有相容性和无毒,因此可选用聚丙烯酸酯压敏胶,聚异戊二烯或硅橡胶等材料,最佳材料是聚丙烯酸酯压敏胶。该层与粘性聚合物层厚度比例为1:5-10。

本发明贴片如果粘性聚合物层已有足够牢度粘附在皮肤上,则粘着层可省去,贴片仅包含背衬层及粘性聚合物层。

本发明石杉碱透皮吸收贴片的生产方法可按一般做药用贴片的常规方法进行。将粘性聚合物,药物石杉碱,皮肤促透剂和溶剂均匀混和(A液),另取粘性聚合物与溶剂均匀混和(B液)。先将B液涂布在用硅油处理过的聚酯防粘层上,干燥,再将A液涂布在B形成的粘着层薄膜上,再干燥处理,冷却后覆盖上背衬层即得,每平方厘米的贴片中含有石杉碱0.05-0.5毫克。

对本发明采用的药物石杉碱进行的药理研究表明,石杉碱甲(Hup-A)是强效,可逆性胆碱酯酶抑制剂,体内试验结果表明,给大鼠肌肉注射Hup-A 2mg/kg后30-60分钟,全脑乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制作用达高峰,酶活力抑制达43%,作用持续达6小时,AChE仍抑制35%。肌肉注射Hup-A抑制AChE和升高ACh(乙酰胆碱)水平的作用均明显比他克林和毒扁豆碱为强(见表1)。

表1 石杉碱甲, 他克林和毒扁豆碱对大鼠全脑
AChE和ACh作用比较 (n=4)

ChEI	剂量 (mg/kg 肌注)	抑制AChE		升高ACh	
		%	作用持续 (分)	%	作用持续 (分)
石杉碱甲	2	43-35	>360	40-32	>300
他克林	0.3	55-0	120	70-0	180
毒扁豆碱	20.0	40-22	>360	69-0	300

n为样本数

另外将石杉碱甲对小鼠进行毒性试验, 小鼠单次口服石杉碱甲, 用Bliss法测得LD50为4.78mg/kg。

本发明石杉碱透皮吸收贴片经人离体皮肤渗透试验表明, 每24小时有200-400微克的药物由10cm²面积的贴片释出透入皮肤, 并稳定地维持3-4天。贴片在人体皮肤表面贴用一周无脱落现象, 也无任何过敏或刺激性症状出现, 证明本发明贴片是一种安全, 有效、长效、使用方便的新剂型。

本发明石杉碱透皮吸收贴片的优点是以石杉碱为药物, 并采用月桂氮草酮促透剂或含有月桂氮草酮的混合促透剂制成的贴片制剂。是可用于治疗老年痴呆症的一种新的石杉碱药物剂型, 也可用作治疗老年记忆障碍症的药物贴片。它克服了口服石杉碱片剂的久服后对肝脏功能会有影响的缺点。贴片渗透效果好, 它能以低速恒速连续不断地通过皮肤进入体内, 每贴片的药效可维持3-4天, 使用方便、安

全、有效。

本发明通过以下的实施例作进一步阐述，但并不限止本发明的范围。

实施例 1

聚丙烯酸酯 (PSA, 固体物质占40%) 173.75g, 月桂氯萘酮 (AZ) 0.33g, 月桂酸 (LA) 6.67g, 丙二醇 (PG) 20.0g, 石杉碱甲 (HupA) 0.5g, 溶剂乙酸乙酯 (EtAc) 128g, 一起放入一广口瓶中, 瓶口密封, 在振荡器上振荡约20小时, 放置直至气泡消失 (A液)。另取聚丙烯酸酯29g, 加乙酸乙酯25g, 置另一广口瓶中, 瓶口密封, 在振荡器上振荡约2小时, 放置直至气泡消失 (B液)。先将B液以0.09毫米的厚度涂布于0.1毫米厚的用硅油处理过的聚酯防粘层上, 接着干燥40°C 2分钟, 60°C 1分钟, 90°C 1分钟; 再将A液以0.48毫米的厚度涂布在B液形成的粘着层上, 干燥40°C 1分钟, 30°C 2分钟, 90°C 2分钟。干燥后的A层粘性聚合物层里含PSA 89.5%, 混合促进剂共30% (比例为AZ : LA : PG = 1 : 2 : 9), HupA 0.5%。待粘性聚合物层稍冷后覆盖上0.06毫米厚的聚乙烯-聚丙烯复合膜背衬层, 切成10cm²大小的贴片, 采用Valia-Chien三室渗透池装置测定其对人离体皮肤的渗透率, 接受液为40%聚乙二醇 (PEG) 生理盐水溶液, 每天累积渗透量为217 μ g/10cm²/d。

实施例 2

PSA液 (固体物质占40%) 144g, AZ 4.62g, LA 13.84g, PG 41.54g, 石杉碱乙 (HupB) 2.4g, EtAc 110g, 一起放入一广口瓶中, 瓶口密封, 在振荡器上振荡约18小时, 放置直至气泡消失, 然后以0.50毫米的厚度涂布于0.1毫米厚的用硅油处理过的聚酯防粘层上, 接着干燥40°C 4分钟, 60°C 2分钟, 90°C 2分钟; 干燥后的粘性聚合物薄层里含PSA 48%, 混合促进剂共50% (比例为AZ : LA : PG = 1 : 3 : 9), HupB 2%。待薄层稍冷后覆盖上0.06毫米厚的低密度聚乙烯膜背衬层, 切成10cm²大小的贴

片, 如实施例1做体外渗透试验, 每天累积渗透量为 $322 \mu\text{g}/10\text{cm}^2/\text{d}$ 。

实施例3

PSA液(固体物质占40%) 120g, AZ5.47g, LA21.88g, PG65.65g, HupA9g, EtAc88g, 如实施例1操作, 振荡约15小时, 放置后, 以0.48毫米的厚度涂布于0.1毫米厚用硅油处理过的聚酯防粘层上, 接着干燥 40°C 4分钟, 60°C 2分钟, 90°C 2分钟; 干燥后的粘性聚合物薄层含PSA32%, 混合促进剂共62%(比例为AZ:LA:PG=1:4:12), HuaA6%。待薄层稍冷后覆盖上0.03毫米厚的聚氨基甲酯膜背衬层, 切成 10cm^2 大小的贴片, 每天累积渗透量为 $400 \mu\text{g}/10\text{cm}^2/\text{d}$ 。

实施例4

用下列成分制造具有三层粘性聚合物层结构的石杉碱贴片

(I) 石杉碱甲(HupA) 1.33g, 聚丙烯酸酯压敏胶(PSA液, 固体物质占40%) 47.5g, 月桂氮草酮(AZ) 0.89g, 月桂酸(LA) 3.56g, 丙二醇(PG) 8.89g, 乙酸乙酯(EtAc) 32g, 一起放入一广口瓶中, 瓶口密封, 在振荡器上振荡约12小时, 放置直至气泡散尽。然后以0.50毫米的厚度涂布在0.06毫米厚的聚乙烯-铝-聚乙烯复合膜背衬上, 接着干燥, 40°C 4分钟, 60°C 2分钟, 90°C 1分钟;

(II) HupA1.0g, PSA(固体物质占40%) 47.5g, AZ0.89g, LA3.56g, PG8.89g, EtAc32g, 如上操作, 然后以0.50毫米的厚度涂布在0.1毫米厚的用硅油处理过的聚酯防粘层上, 接着如上干燥;

(III) HupA0.67g, PSA(固体物质占40%) 47.5g, AZ0.89g, LA3.56g, PG8.89g, EtAc32g, 如上操作, 然后以0.50毫米的厚度涂布在0.1毫米厚的用硅油处理过的聚酯防粘层上, 接着如上干燥;

将(II)叠压在(I)上, 揭去防粘层后, 再在其上叠上(III), 形成具有三层粘性聚合物层结构的贴片产品, 冲切成 10cm^2 大小的贴片。该贴片共含HupA3% (I:II:III=1:1.5:2), 混合促进剂40%

(AZ : LA : PG = 1 : 4 : 10), PSA57%。采用实施例1的装置测得渗透量为 $283 \mu\text{g}/10\text{cm}^2/\text{d}$ 。

实施例5

取HupA1g, AZ3.89g, LA11.67g, PG19.44g, 聚异丁烯64g, 溶剂系统(环己烷/己烷/庚烷1:1:1的混合物)256g, 一起放入一广口瓶中, 瓶口密封, 在振荡器上振荡约20小时, 使完全溶解, 放置直至气泡散尽。然后以0.53毫米的厚度涂布于0.1毫米厚的用硅油处理过的聚酯防粘层上, 接着干燥40°C4分钟, 60°C2分钟, 90°C2分钟; 干燥后的粘性聚合物薄层含聚异丁烯聚合物64%, HupA1%, 混合促进剂35% (AZ : LA : PG = 1 : 3 : 5), 待薄层稍冷后覆盖上聚乙烯-铝-聚乙烯复合膜背衬层, 切成 10cm^2 大小的贴片, 采用实施例1的装置, 测得渗透量为 $207 \mu\text{g}/10\text{cm}^2/\text{d}$ 。

实施例6

HupA2.4g, AZ9.0g, PSA121.5g (固体物质占40%), EtAc89g, 一起放入一广口瓶中, 瓶口密封, 在振荡器上振荡约12小时, 放置直至气泡散尽, 然后以0.50毫米的厚度涂布在0.1毫米厚的用硅油处理过的聚酯防粘层上, 接着干燥, 40°C4分钟, 60°C2分钟, 90°C2分钟; 干燥后的粘性聚合物薄层里含HupA4%, AZ16%, PSA80%, 待薄层稍冷后覆盖上0.06毫米厚的聚乙烯-铝-聚乙烯复合膜背衬层, 切成 10cm^2 大小的贴片, 采用实施例1装置, 测得渗透速率为 $212 \mu\text{g}/10\text{cm}^2/\text{d}$ 。